

## CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D E A PREDISPOSIÇÃO A DEMÊNCIA

Lucas Felix Marinho Neves<sup>1</sup>; Pedro Henrique Borges Sousa<sup>2</sup>; Marina Amorim  
Albuquerque<sup>3</sup>; Ezymar Gomes Cayana<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, e-mail: lucas\_marinho12@hotmail.com;

<sup>2</sup>Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, e-mail: marina.aalbuquerque2@gmail.com; <sup>3</sup>Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, e-mail: henrique9pedro8bs@gmail.com; <sup>4</sup>Prof. Dr. Do Curso de Medicina na Universidade Federal de Campina grande, e-mail: egcayana.ufcg@gmail.com.

### Resumo

Este trabalho buscou questionar a relação existente entre os baixos níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a demência. Trata-se de uma revisão da literatura de artigos disponíveis totalmente e gratuitamente no Pubmed, sendo todos publicados nos últimos cinco anos e feitos em humanos. Com o uso dos descritores “vitamin D”, “dementia” e “Alzheimer”, foram encontrados 52 resultados, dos quais, a partir da leitura do título e do resumo, foram reduzidos para 15, os quais foram reduzidos para 9 por avaliação de 3 examinadores independentes. Apesar de pouco compreendido, o papel da vitamina D no sistema nervoso é bastante intrigante. Assim, alguns estudos constataram relação desse composto com os níveis cognitivos e com o volume do hipocampo, sugerindo que a redução do nível sérico dessa vitamina pode aumentar o risco de desenvolvimento de demência. Entretanto, outros estudos colocaram em dúvida essa teoria, questionando se a deficiência de vitamina D é um fator de risco ou um fator agravante para a existência de problemas cognitivos. Desse modo, apesar de existirem evidências relacionando a vitamina com a demência, ainda ocorreram resultados contraditórios, uma vez que essa relação pode não ser específica. Portanto, são necessários mais estudos, principalmente ensaios clínicos randomizados, para assegurar que a deficiência de vitamina D é mesmo um fator de risco para a demência.

### Palavras-chave:

Vitamina D, Demência, Alzheimer.

## **Introdução**

Com o envelhecimento populacional, problemas cognitivos tem se tornado cada vez mais frequente, como a doença de Alzheimer, transtornos que apresentam diversas causas e predisposições, sendo algumas delas ainda não bem esclarecidas. Além disso, outra questão da atualidade é a deficiência de vitamina D, que vem crescendo na população, principalmente devido à baixa exposição solar. Diante desse contexto, surgiram questionamentos sobre a relação desses dois fatores, encontrando-se uma maior prevalência de deficiência de vitamina D em indivíduos com demência.

A vitamina D é conhecida por seu papel no metabolismo do cálcio no corpo humano, porém, a mesma apresenta várias outras funções e participações no organismo, sendo algumas delas relevantes para o sistema nervoso. A exemplo dessa diversidade funcional, a vitamina D diminui a toxicidade de amiloides (envolvidos no agravamento do Alzheimer), diminui risco de isquemia e disfunções vasculares (que estão associadas a demência vascular), auxilia o desenvolvimento neuronal e apresenta uma relação muito forte com memória visual (relação menos significativa para a memória verbal, que está mais envolvida com doenças como Alzheimer).

É certo que a função da vitamina D no sistema nervoso ainda não é bem compreendida, mesmo sabendo que há receptores de vitamina D pelo cérebro (incluindo áreas como o hipocampo e giro denteado, que estão relacionados à memória), seu mecanismo de ação não é conhecido. Dessa maneira, apesar de não se poder desconsiderar a relevância do estudo desse composto no sistema nervoso, devem-se realizar mais pesquisas para aumentar o nível de evidência de seu impacto neurofisiológico.

## **Metodologia**

Trata-se de uma revisão bibliográfica de artigos disponíveis na plataforma do PubMed, utilizando a base eletrônica do Medline. Para a seleção dos artigos, foram usados os descritores: “vitamin d” e “dementia” com os filtros de textos gratuitos e totalmente disponíveis, publicados nos últimos cinco anos e que foram feitos com base em humanos. A partir disso, foram obtidos 52 resultados, que com a leitura de seus resumos e títulos, pôde-se reduzir para 15 artigos, que se enquadravam na temática abordada.

Por fim, dos 15 artigos selecionados, a avaliação e consenso dos 3 examinadores excluiu 6 artigos, que apenas incluíam o assunto desejado, restando assim 9 artigos para a revisão.

## **Resultados e discussão**

A associação de vitamina D com o funcionamento neurológico e cognitivo é um dos temas que vem ganhando atenção dos pesquisadores nos últimos anos. O papel desse composto no sistema nervoso, apesar de pouco compreendido, é bastante intrigante para a comunidade científica, sendo o objetivo desse trabalho apresentar alguns dos resultados obtidos em pesquisas recentes.

Um estudo prospectivo de 2014, analisou amostras de 1.658 pacientes em 1992-1993 que se enquadravam nos requisitos da pesquisa e 1.727 para análise de linhas de base secundárias, verificando a concentração de vitamina D apenas em 2008. Nisso a concentração sérica da vitamina foi separada nas categorias de: severamente deficiente (menor que 25nmol/L), deficiente (25nmol/L a 50nmol/L) e suficiente (acima de 50nmol/L). Nesse estudo, foram considerados ajustes para as condições de saúde e socioeconômica dos participantes e foram excluídos os que desenvolveram demência em um período de um ano (para diminuir a interferência de outros fatores na associação da concentração de vitamina D com o desenvolvimento de algum nível de demência). Para a análise estatística, considerou-se a margem de erro de 0,05 e foi observado que o risco de desenvolver algum tipo de demência ou Alzheimer foi maior em pacientes com deficiência (risco aumentado de desenvolver demência de 51%) e deficiência severa (risco aumentado de desenvolver demência de 122%) de vitamina D.

Outro artigo analisado explorou a associação prospectiva da concentração de vitamina D com a incidência de demência e doença de Alzheimer caracterizada clinicamente, além de examinar a associação com função neuropsicológica e lesão cerebral subclínica. Os resultados mostraram que participantes com deficiência de vitamina D ( $n = 104$ , 8% da amostra cognitiva) demonstraram pior performance em dois testes: Trail Making B-A ( $\beta = -0.03$  to  $-0.05 \pm 0.02$ ) e Hooper Visual Organization Test ( $\beta = -0.09$  to  $-0.12 \pm 0.05$ ), indicando piores função executiva, velocidade de processamento e percepção visual. A deficiência de vitamina D também foi associada com menor volume do hipocampo ( $\beta = -0.01 \pm 0.01$ ), mas não com a incidência da doença de Alzheimer.

Uma meta-análise de 2015, realizada com base em dez estudos populacionais (sendo todos feitos entre os anos de 2010 e 2015) chegou à conclusão de que, depois da meta-análise de estudos de coorte, o risco de desenvolver demência foi aumentado em 63% comparado em indivíduos com concentração de vitamina D suficiente (acima de 50nmol/L). Além disso, três estudos de coorte prospectivos avaliaram o risco de desenvolver Alzheimer com deficiência de vitamina D, obtendo um odds ratio de 1,21 (com uma margem de erro de 0,05), o que aumenta a evidência do papel da vitamina D na cognição.

Uma revisão sistemática com metanálise procurou determinar se a falta de exposição à luz solar e a deficiência de vitamina D poderiam estar associados com demência. Como não foi possível identificar uma evidência direta entre a exposição ao sol e o desenvolvimento de demência, a revisão focou nas evidências indiretas de estudos que usaram a vitamina D como parâmetro. Assim, foram selecionados 6 estudos de coorte. Como um deles apresentava alto risco de viés, a metanálise incluiu apenas os outros 5 estudos, mostrando um maior risco para pessoas com deficiência séria de vitamina D (<25nmol/L ou 7-28 nmol/L) comparado com pessoas com suficiência de vitamina D ( $\geq 50$  nmol/L ou 54-159 nmol/L) (ponto estimado 1.54; 95% CI 1.19–1.99,  $I^2 = 20\%$ ). Ou seja, 28 entre 1000 pessoas com séria deficiência de vitamina D desenvolveria demência comparado a 1000 pessoas com nível de vitamina D suficiente. Desse modo, os achados sugerem que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de demência. Entretanto, a qualidade da evidência ainda é baixa devido a natureza observacional dos estudos incluídos, que também não consideravam importantes variáveis igualmente. Portanto, são necessárias mais pesquisas examinando as relações diretas e indiretas entre exposição à luz do sol e risco de demência.

Em um estudo de coorte de 2015 que relacionava o nível de vitamina D e o declínio cognitivo em adultos mais velhos (idade média de 75,5 anos), avaliou-se o desempenho cognitivo dos participantes entre os anos de 2002 e 2010 assim como a concentração de vitamina D. Nesse estudo, observou-se que os níveis médios de vitamina D foram similarmente menores nos participantes que tinham demência em comparação com os tinham comprometimentos cognitivos leves e cognitivamente normais; sendo que, nos indivíduos com deficiência de vitamina D, 35,8% apresentavam demência, enquanto que 24,3% eram normais na cognição e nos participantes com concentração adequada da vitamina, 39,2% eram cognitivamente normais comparado a apenas 22,4% que apresentavam demência.

Outro estudo analisado buscou testar se níveis de vitamina D geneticamente baixos estão associados com doença de Alzheimer usando randomização mendeliana. Foram identificados 4 poliformismos de nucleotídeo único associados fortemente com os níveis de hidroxivitamina D, todos localizados nos genes que tem funções relativas ao percurso da vitamina D. Combinados, eles explicam 2.44% da variância desse traço. Além disso, foi observada uma tendência na qual uma diminuição do número de alelos de 25OHD está associada a um menor nível de 25OHD (teste de tendência não paramétrico,  $p = 3.3 \times 10^{-19}$ ). A randomização mendeliana demonstrou que uma diminuição de 1-SD na 25OHD transformada aumentava o risco de doença de Alzheimer em 25% (odds ratio [OR] = 1.25, 95% intervalo de confiança [CI] = 1.03–1.51,  $p = 0.021$ ). Desse modo, o estudo fornece evidência que suporta a teoria de que os níveis de vitamina D são um fator de risco para doença de Alzheimer, mas ainda são necessários ensaios clínicos randomizados que constatem essa relação.

Em um dos estudos, foi observada uma relação da vitamina D não apenas com a quantidade de cálcio nos ossos, mas também doenças crônicas envolvendo declínio neurocognitivo. Com o passar da idade, o organismo passa a diminuir sua capacidade de hidroxilação, assim indivíduos mais idosos tendem a apresentar um maior déficit de vitamina D que acarretará em uma maior susceptibilidade dessas pessoas a doenças de cunho neurológico. Outro fator que pode estar interligado com a deficiência de vitamina D é a má nutrição e os graus são variados que vão depender do nível de nutrição que o paciente apresente e o tipo de doença que a ele pode estar relacionada, agravando assim a situação do ser. Pacientes com depressão, assim como pacientes com demência estão sob um maior risco de má nutrição no curso de sua doença. Tem uma grande evidência da relação da vitamina D com a neuroproteção por modular o crescimento nervoso, diminuindo a expressão do canal de cálcio do tipo L, regulando a toxicidade das espécies reativas de oxigênio e fatores neurotróficos derivado de células gliais e sintase de óxido nítrico. Além disso, a vitamina D e seus metabólitos estão envolvidos em outros mecanismos neuroprotetores, incluindo fagocitose amiloide e depuração. Além disso, os níveis de 25 (OH) D estão inversamente associados ao risco de desenvolvimento de calcificação vascular, que é conhecido como um marcador de carga aterosclerótica e um fator de risco para demência. O autor mostrou um aumento no risco de desenvolver comprometimento cognitivo daqueles com baixo 25 (OH) D em comparação com aqueles com níveis normais (odds ratio: 2,39; intervalo de confiança de 95%: 1,91-3,00;  $P < 0,0001$ ).

Outro trabalho também associou os níveis de vitamina D com o risco de demência, declínio cognitivo e disfunção executiva cerebral. Para fazer essa pesquisa foram usados dados do CHS e da LASA para investigar a relação entre a vitamina D e a memória. Foram recrutados 5.201 idosos em 1989-1990 e 687 afro-americanos em 1992-1993. Os níveis de vitamina D foram constatados por coleta sanguínea. Tal trabalho foi aprovado pelo conselho de ética. Como resultado para a memória visual obteve-se: aqueles com deficiência moderada e grave no soro 25 (OH) D mudaram -0,03 DP (95% CI: -0,06 a 0,01) e -0,10 DP (95% IC: -0,19 a -0,02) por ano, respectivamente aqueles suficientes ( $p = 0,02$ ; Tabela 3). O RR para declínio substancial na memória visual naqueles moderada e gravemente deficiente em 25 (OH) D foi de 1,08 (IC 95%: 0,87 a 1,34) e 1,32 (IC 95%: 0,87 a 2,01), respectivamente, comparado àqueles suficientes ( $p = 0,37$ ). Para cognição global, aqueles com deficiência moderada e grave no soro 25 (OH) D mudaram -0,01 DP (95% CI: -0,04 a 0,03) e -0,05 DP (95% IC: -0,13 a 0,02) por ano respectivamente comparado àqueles suficientes ( $p=0,37$ ). A análise de sensibilidade com concentrações séricas contínuas de 25 (OH) D produziu resultados semelhantes. Essa revisão sistemática sugere associação entre baixos níveis de vitamina D e o declínio da memória visual, mas nenhuma associação com a memória verbal.

Um dos trabalhos ainda ressaltou a correlação entre a deficiência de vitamina D e anormalidades estruturais no cérebro, declínio cognitivo e demência incidente. Os participantes ( $N = 382$  no início do estudo) tinham uma idade média (DP) de 75,5 anos. O diagnóstico no momento da inclusão incluiu 17,5% com demência, 32,7% com comprometimento cognitivo leve e 49,5% cognitivamente normal. A média (DP) do nível de 25-OHD foi de 19,2 (11,7) ng / mL, com 26,2% dos participantes com deficiência de Vitamina D e 35,1% insuficiente. A média (DP) dos níveis de 25-OHD foi significativamente menor para os participantes afro-americanos e hispânicos em comparação com participantes brancos (17,9 [15,8] e 17,2 [8,4] contra 21,7 [10,0] ng/mL, respectivamente;  $P < 0,001$  para ambos). Os níveis médios (DP) de 25-OHD foram similarmente menores no grupo com demência em comparação com os comprometimentos cognitivos leves e cognitivamente normais (16,2 [9,4] contra 20,0 [10,3] e 19,7 [13,1] ng / mL, respectivamente; 006). Taxas de declínio na memória episódica e função executiva entre deficientes em Vit D e Vit D-insuficiente participantes foram maiores do que aqueles com status adequado após controle de idade, sexo, educação, etnia, índice de massa corporal, estação de coleta de sangue, risco vascular e genótipo da apolipoproteína E4.

O status da vitamina D não foi significativamente associado ao declínio na memória semântica ou na capacidade visoespacial. A exclusão de participantes com demência não afetou substancialmente as associações entre o status de VitD e as taxas de declínio cognitivo. Logo, os baixos índices de vitamina D estão associados com o declínio acelerado no domínio das funções cognitivas em idosos com múltiplas etnias, ficando em aberto se a suplementação de vitamina D reduz de fato o declínio cognitivo ou é só fator agravante.

É possível que o tempo decorrido para a análise da concentração sérica do composto seja um viés para a pesquisa. Mesmo não havendo heterogeneidade significativa entre os estudos e as populações, deve-se considerar que os homens e mulheres apresentam riscos diferentes na perda de cognição e que pode haver mais fatores de risco no desenvolvimento de demência que não foram abordados, o que diminui a da associação.

### **Conclusão**

Diante do exposto, concluem-se que os níveis séricos de 25 (OH) D podem estar intimamente relacionados com patologias de cunho neurológico como a Demência, entretanto, para comprovar de fato essa relação, alguns dos trabalhos obtiveram resultado favorável para assegurar tal correlação, enquanto outros, por suas vezes, chegaram a resultados inconclusivos, uma vez que a diminuição da concentração de vitamina D sérica pode agir meramente como um agravante da causa e não necessariamente estar relacionado com o aparecimento da patologia. A baixa sérica de Vit D não está relacionada especificamente à demência, como também anormalidades estruturais no cérebro, bem como o mal de Alzheimer e disfunção executiva. Os resultados em alguns momentos se mostraram contraditórios, desse modo, estudos futuros são requeridos, tendo em vista que não se há um consenso sobre as verdadeiras causas da falta de vitamina D sérica e suas futuras implicações com relação a anomalias ligadas a porção neurológica do indivíduo.

### **Referências**

Holick, M. and Schlogl, M. (2018). *Vitamin D and neurocognitive function*.

Kuźma, E., Soni, M., Littlejohns, T., Ranson, J., van Schoor, N., Deeg, D., Comijs, H., Chaves, P., Kestenbaum, B., Kuller, L., Lopez, O., Becker, J., Langa, K., Henley, W., Lang, I., Ukoumunne, O. and Llewellyn, D. (2018). *Vitamin D and Memory Decline: Two Population-Based Prospective Studies*.

Littlejohns, T., Henley, W., Lang, I., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P., Fried, L., Kestenbaum, B., Kuller, L., Langa, K., Lopez, O., Kos, K., Soni, M. and Llewellyn, D. (2018). *Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease.*

Medscape.com. (2018). *Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study.* [online] Available at: <https://www.medscape.com/medline/abstract/26890771> [Accessed 21 Apr. 2018].

Miller, J., Green, R. and DeCarli, C. (2018). *25-Hydroxyvitamin D in Patients With Cognitive Decline—Reply.*

Miller, J., Harvey, D., Beckett, L., Green, R., Farias, S., Reed, B., Olichney, J., Mungas, D. and DeCarli, C. (2018). *Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults.*

Mokry, L., Ross, S., Morris, J., Manousaki, D., Forgetta, V. and Richards, J. (2018). *Genetically decreased vitamin D and risk of Alzheimer disease.*

Shen, L. and Ji, H. (2018). *Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis.*

Sommer, I., Griebler, U., Kien, C., Auer, S., Klerings, I., Hammer, R., Holzer, P. and Gartlehner, G. (2018). *Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis.*